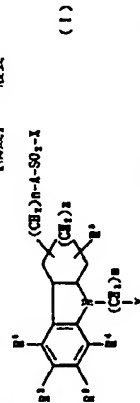


(51) Int. Cl. ⁶	分類記号	発明の要旨	特許請求の範囲
C 07 D 401/06	ABR	8829-4C	特開平3-233694
A 61 K 31/40	ABS	7475-4C	平成3年(1991)8月22日
	ACB	7475-4C	(31) 優先権主張番号 P 4 0 2 7 2 7 8, 8
	ABF	7475-4C	(32) 優先日 1990年8月29日
			(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
			(71) 出願人 390023607
			バイエル・アクチエンゲゼルシャフト
			BAYER AKTIENGESSELLS
			CHAFT
			ドイツ連邦共和国 5090
			レープホルツ
			ゼン1・ハイエルベルク (特許なし)
			ウルリッヒ・ミューラー
			ドイツ連邦共和国 5600
			ツッベルタル
			1・クラウデウスベーク 5
			ウルリッヒ・ミューラー
			ドイツ連邦共和国 5632
			ベルメルス
			ヘン3・ガルシニョラセ 3
			(72) 発明者
			ウルリッヒ・ミューラー
			(73) 発明者
			ヘン3・ガルシニョラセ 3
			(74) 代理人
			弁理士 小田島 平吉
			最終頁に続く

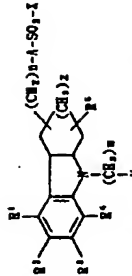
(54) 【発明の名称】 環状置換されたシクロアルカン (b) -インドールスルホンアミド

(57) 【要約】 (修正有) 【構成】 一般式



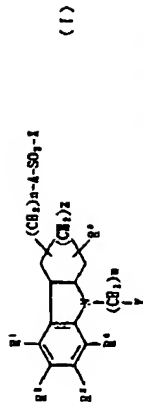
の環状置換されたシクロアルカン (b) -インドール
スルホンアミド、適当ならばその異性体及びそれらの
塩、代表的な化合物は、式 (1) に於て、R¹、R²、R³、R⁴
、R⁵ が水素であり R⁶ はピリジルメチル又はピリジ
ルメチルであり、A は -NCR⁷ であり X は適宜置
換されたフェニルであり、R⁸ は水素、又はピリジルメ
チルであり Y は CN 又は COOH であり、且つ m = 2,
n = 0, Z = 2 である。
【効果】 血栓溶解剤、止血、動脈硬化、喘息、アレルギーの
治療及び心筋梗塞の予防に使用し得る。

【特許請求の範囲】
【請求項1】 一般式



式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R⁷⁶、R⁷⁷、R⁷⁸、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²、R⁸³、R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶、R⁸⁷、R⁸⁸、R⁸⁹、R⁹⁰、R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴、R⁹⁵、R⁹⁶、R⁹⁷、R⁹⁸、R⁹⁹、R¹⁰⁰ は、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、R

【0003】一般式 (I)
【0004】



【0005】式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なる、且つ水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシ、ヒドロキシ

またはトリフルオロメチルを被わすか、式-S(O) $_2$ R $_2$ の基を被わす、ここに R^1 は炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはその一部に

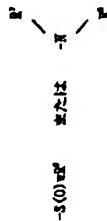
対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルで置換される炭素原子6~10個を有するアリアルを被わす、そして w は0、1または2の数を被わす

か、各々の場合に炭素原子10個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルコキシもしくはアルコシカルボニルまたはベンジロキシを被わすか、式-NR 1 R 2 の基を被わす、ここに R^1 及び R^2 は同一もしくは相異なる

且つ水素、各々の場合に炭素原子8個までを有する直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたはアシルを被わすか、または炭素原子6~10個を有するアリアルを被わすか、炭素原子3~8個を有するシクロアルキルを被わすか、炭素原子6~10個を有するアリアルを被わすか、各々の場合に炭素原子10個までを有し、脂肪ハロ

ゲン、ヒドロキシ、カルボニル、シアノ、炭素原子6~10個を有するアリアル、各々の場合に炭素原子8個までを有するアルコキシもしくはアルコシカルボニル

または式
【0006】
【化5】



の基で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝状の炭素原子8個までを有するアルコキシ、フェノキシまたは R^1, R^2 及び R^3 が上記の意味を有する式-NR 1 R 2 もしくは-NH-SO $_2$ - R^1 の基を被わすか、或いはテトラゾリルを被わす、但し、置換基Aが基-N-E-Dを被わさなければならないか、または置換基 R^1, R^2, R^3 及び R^4 の少なくとも1つが基-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dま

Yは式-CO-Gの基を被わし、ここにGはヒドロキシ、炭素原子8個までを有するアルコキシ、フェノキシまたは R^1, R^2 及び R^3 が上記の意味を有する式-NR 1 R 2 もしくは-NH-SO $_2$ - R^1 の基を被わすか、或いはテトラゾリルを被わす、但し、置換基Aが基-N-E-Dを被わさなければならないか、または置換基 R^1, R^2, R^3 及び R^4 の少なくとも1つが基-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dま

D及びEは上記の意味を有し、

たは-E-Dの1つを被わさなければならないか、或いはそれかである、の置換基置換されたシクロアルカノ【b】-インドールスルホンアミド、適当ならばその異性体及びそれらの塩が用い出される。

【0008】本発明による置換基置換されたインドールスルホンアミドは1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有し、使つて置換基の立体異性体で存在し得る、

【0009】化合物は炭素及び酸素として移動するか (E-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dま

ナンチオマー)、または炭素及び酸素として移動しない (ジアステレオマー) かのいずれかの立体異性体で存在する。本発明は対称体及びラセミ形の両方並びにジアステレオマー混合物に関する。ジアステレオマーのようなラセミ形は公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離し得る [E. L. エリエル (Elie), 炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds), マツ

クロウ・ヒル (McGraw Hill), 1962参照]。*

【0010】更に部分異性体も生じ得る。本発明は個々の異性体及びその混合物の両方に関する。

【0011】置換基置換されたインドールスルホンアミドの異性体形を下記の例により示す:

a) シクロアルカノ【b】-インドールスルホンアミド

【0012】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【化7】

【0015】式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, X, Y, m, n$ 及び z は上記の意味を有する、

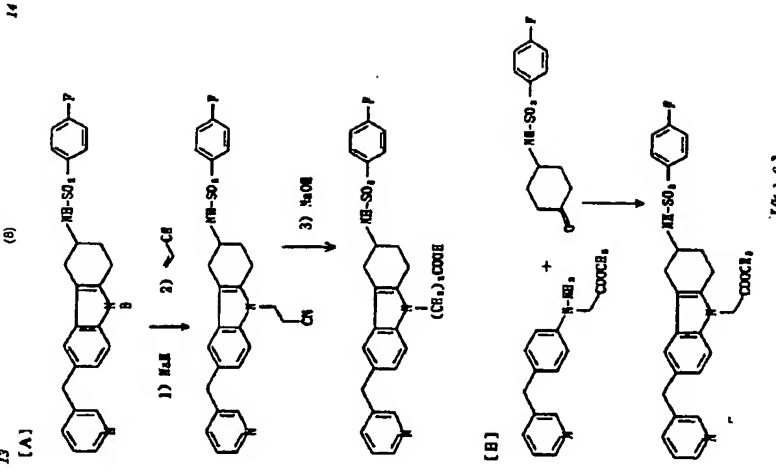
【0016】また本発明による置換基置換されたシクロアルカノ【b】-インドールスルホンアミドはその塩の

【0031】式中、z、n、A、R¹及びXは上記の意を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応させ、酸(Y=COOH)の製造の場合、エステルまたはシアノ基を常法により加水分解し、エステル(Y=C₁~C₄-アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル)の製造の場合、酸を常法により適当な触媒の存在下にて、適当な不活性溶媒中で適当なアルコールと反応させるか、またはエステルを常法によりエステル転移させ、アミド及びアシルスルホンアミド(Y=CONR¹R²、-CO-NHSO₂-R¹)の製造の場合、エステルを直接反応させるか、または酸を通常の活性化剤に適用する場合は触媒の存在下で一般式(Xa)及び(Xb)のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテトラゾール環を表わす場合、シアノ化合物(Y=CN)をトリエチルアミン塩の存在下でアジ化ナトリウムと反応させるか、或いは【C】式-D、-E-O-Lまたは-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの基を常法により、例えば酸塩または陽電子対価陽電機により一般式(1a)【0032】【化14】

【0029】式中、R¹、R²、R³、R⁴及びmは上記の意味を有し、そしてY'は(C₁~C₄)-アルコキシカルボニルまたはシアノを表わす、の化合物を不活性溶媒中で、適当な不活性触媒の存在下にて一般式(X11)【0030】【化13】

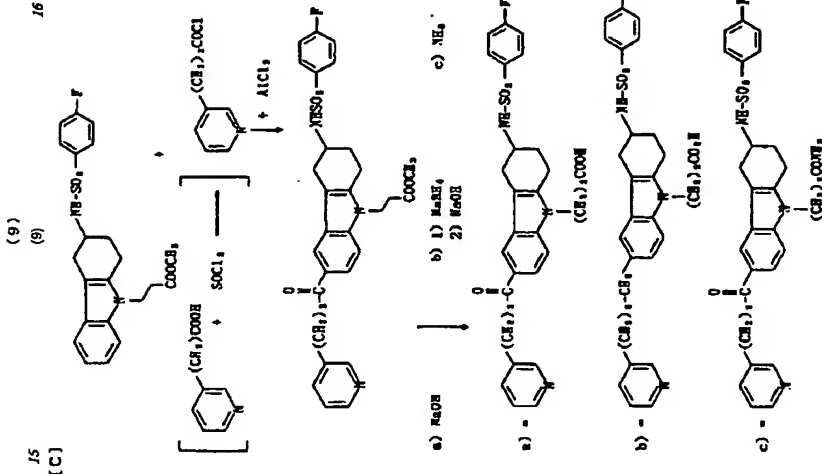
【0033】式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は上記の意味を有するが、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの基は表わさず、Aは基-NH-を表わし、そしてm、Y、X及びzは上記の意味を有する、の化合物中に導入し、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの基を常法により導入し、例えば酸塩または陽電子対価陽電機により導入し、そして適当な不活性溶媒中で適当なアルコールと反応させ、アミド及びアシルスルホンアミド(Y=CONR¹R²、-CO-

【0034】【化15】



【化16】

【0035】



【0036】本発明による工程 (A) 及び (B) に対する溶媒は水及び反応条件下で変化する有機溶媒である。これらのものには好ましくは塩酸化された炭化水素、例えばクロロホルムまたは塩化メチレン、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノール、エーテル例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールモノメチルエーテルまたはグリコールジメチルエーテル、炭化水素例へんはベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサンまたは塩化脂肪、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルトリリン酸トリアミド、酸、糖アルコール、アセトニトリルまたはポリジンが含まれる。また上記の溶媒の混合物も使用し得る。

【0037】本発明による工程【A】及び【B】に対する塩基は通常の塩基性化合物であり得る。これらのものには好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土金属水酸化

う。しかしながらまた、減圧室または昇圧下で行うこともできる（例えば0.5～5バール）。

【0040】エステル加水分解は常法により、不活性溶媒中でエステルを通常の温度で処理することにより行い、その際に最初生じる塩を酸で処理することにより遊離のカルボン酸に酸化することができる。

【0041】加水分解に際する塩基は通常の無機塩基である。これらのものには好ましくはアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土金属水酸化物例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化バリウム、またはアルカリ金属炭酸鹽例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムが含まれる。

【0042】加水分解に通ずる溶媒は水または加水分解に通常である有機溶媒である。これらのものには好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパ

ノール、インプロバノールもしくはプロタノール、または
エーテル例えばデトサヒドロフランもしくはジオキサ
ン、あるいはジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホ
キシドが含まれる。アルコール例えばメタノール、エタ
ノール、プロパノールまたはイソプロパノールが好ましく
ましい。また挙げられた溶媒の混合物を用いることがで
きる。

【0043】加水分解は一般に0~140℃、好ましくは20~100℃の温度範囲で行う。

【0044】加水分解は一般に常圧で行う。しかしながらまた、減圧または昇圧下で行うこともできる（例えば0.5～5バール）。

【0045】加水分解を行う場合、塩基は一般にエステ
ル1モルに対して1~5モル、好ましくは1~2モルの
量で用いる。反応体の塩基ル基を殊に好適に用いる。

【0046】反応を行う場合、本発明による化合物のカルボキシレートは第1工程において單獨し得る中間体として生成される。本発明による酸はカルボキシレートお

通常の炭酸水で製造することにより得られる。これらのものには塩化カルシウム、硫酸カルシウム、硝酸またはリン酸が含まれる。場合によっては、炭酸水は糖の製造においてはポリボキシエーテルの原料となしに第 2 工程における加水分解からこの塩基性反応生成物を酸性化することが有利である。塩基性成分が十分に中和された場合には糖と高濃度の塩はカリウムやナトリウムの塩として除去され、高純度の糖を得ることも可能である。

【0047】酸は常法により、酸を触媒の存在下にて適当ならば上記の溶液の1つの中で適当なアルコールと反応させることによりエステル化する。好ましくは、このアルコールを溶媒としても用いる。

【0048】使用し得る触媒は無機鹽例えば硫酸または無機鹽化合物例えば塩化チオニルである。

【0049】一般に、反応体1モルに対して、0.01～1、好ましくは0.05～0.5モルの触媒を用いる。

～1. 好ましくは0.05～0.5モルの触媒を用いる。

4-257578

82

【0050】アミド化は上記の原料の1つ、好ましくはアルコール例えばエタノールまたはメタノール中で0～50℃、好ましくは10～30℃の温度範囲及び圧力で

【0051】エステル化及びアミド化は共に適当ならは
て対応する酸から塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リ
ン、三臭化リンまたは塩化オキシリルとの反応により調
製し得る酸ハロゲン化合物性陰離（ $Y=CO-H$ 、 $PO-H$ 、 $SO-H$ ）を介して進行し得る。

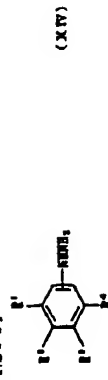
【0052】適当なルイス鹽はBF₃、ハロゲン化アルミニウム例えばAlCl₃、ZnCl₂またはAg⁺塩である。BF₃及びAlCl₃が好ましい。

り、そして一般式 (XIII)

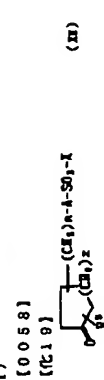
【0054】
【化17】

C=C(C)C

【0055】式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記の意味を有する。の置換されたアニリンを2段階反応において、最初は酸の存在下で亜硫酸ナトリウム、続いて亜硫酸ナトリウムを用いて対応する一般式(XIV)



【0057】式中、R¹、R²、R³及びR⁴は上記の意味を有する、ヒドラジンに転化し、次に上記の不活性化合物の存在下、適当ならば触媒の存在下で一般式(XI)



【0059】式中、 R^1 、 z 、 n 、 A 及び z は上記の意を有する、のシクロアルカンホルミアミドと反応させる方法により製造し得る。

【0060】また一般式(IX)の化合物は新規であり、そして上記のように製造し得る。式(XIV)のフエニルエニルヒドラジンの反応は工程(B)に記載される条件下で進行する。

ugs analysis) : チー・メルラグ (Thieme Verlag), シュツツガルト, 1959).

[0071] これらの材料に対し、PRP 0.8 ml 及び活性化成分溶液 0.1 ml を水中にて37℃で予備培養した。次に血小板凝集を凝集度法により [ポーン (Born), G. V. R., J. Physiol. (ロンドン), 16, 2, 67, 1962] 凝集計にて37℃で測定した。

[0072] 凝集計にて37℃で測定した。

[0073] 凝集計にて37℃で測定した。

[0074] 凝集計にて37℃で測定した。

[0075] 凝集計にて37℃で測定した。

[0076] 凝集計にて37℃で測定した。

[0077] 凝集計にて37℃で測定した。

[0078] 凝集計にて37℃で測定した。

[0079] 凝集計にて37℃で測定した。

[0080] 凝集計にて37℃で測定した。

[0081] 凝集計にて37℃で測定した。

[0082] 凝集計にて37℃で測定した。

[0083] 凝集計にて37℃で測定した。

[0084] 凝集計にて37℃で測定した。

[0085] 凝集計にて37℃で測定した。

[0086] 凝集計にて37℃で測定した。

[0087] 凝集計にて37℃で測定した。

[0088] 凝集計にて37℃で測定した。

[0089] 凝集計にて37℃で測定した。

[0090] 凝集計にて37℃で測定した。

[0091] 凝集計にて37℃で測定した。

[0092] 凝集計にて37℃で測定した。

[0093] 凝集計にて37℃で測定した。

[0094] 凝集計にて37℃で測定した。

[0095] 凝集計にて37℃で測定した。

[0096] 凝集計にて37℃で測定した。

[0097] 凝集計にて37℃で測定した。

[0098] 凝集計にて37℃で測定した。

[0099] 凝集計にて37℃で測定した。

[0100] 凝集計にて37℃で測定した。

[0101] 凝集計にて37℃で測定した。

[0102] 凝集計にて37℃で測定した。

[0103] 凝集計にて37℃で測定した。

[0104] 凝集計にて37℃で測定した。

[0105] 凝集計にて37℃で測定した。

[0106] 凝集計にて37℃で測定した。

[0107] 凝集計にて37℃で測定した。

[0108] 凝集計にて37℃で測定した。

[0109] 凝集計にて37℃で測定した。

[0110] 凝集計にて37℃で測定した。

[0111] 凝集計にて37℃で測定した。

[0112] 凝集計にて37℃で測定した。

[0113] 凝集計にて37℃で測定した。

[0114] 凝集計にて37℃で測定した。

[0115] 凝集計にて37℃で測定した。

[0116] 凝集計にて37℃で測定した。

[0117] 凝集計にて37℃で測定した。

[0118] 凝集計にて37℃で測定した。

[0119] 凝集計にて37℃で測定した。

[0120] 凝集計にて37℃で測定した。

[0121] 凝集計にて37℃で測定した。

[0122] 凝集計にて37℃で測定した。

[0123] 凝集計にて37℃で測定した。

[0124] 凝集計にて37℃で測定した。

[0125] 凝集計にて37℃で測定した。

[0126] 凝集計にて37℃で測定した。

[0127] 凝集計にて37℃で測定した。

[0128] 凝集計にて37℃で測定した。

[0129] 凝集計にて37℃で測定した。

[0130] 凝集計にて37℃で測定した。

[0131] 凝集計にて37℃で測定した。

[0132] 凝集計にて37℃で測定した。

[0133] 凝集計にて37℃で測定した。

以上の式 (1) の活性化合物からなる製薬学的製剤、及びこれら製剤の製造方法を、

[0081] 式 (1) の活性化合物はこれらの製剤において全成分の0.1~9.9重量%、好ましくは0.5~9.5重量%の範囲で存在すべきである。

[0082] 式 (1) の活性化合物は、製薬学的製剤において、

[0083] 上記の製薬学的製剤は公知の方法により、

[0084] 一般に、所望の結果を達成するために24時間毎に少なくとも一回の投与形態において約0.3~約3.0 mg/kg、好ましくは約5 mg/kgの投与量で全成分の式 (1) の活性化合物 (濃度) を投与することが有利であることが分った。

[0085] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0086] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0087] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0088] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0089] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0090] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0091] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0092] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0093] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0094] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0095] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0096] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0097] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0098] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0099] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0100] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0101] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0102] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0103] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0104] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0105] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0106] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0107] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0108] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0109] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0110] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0111] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0112] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0113] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0114] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0115] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0116] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0117] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0118] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0119] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0120] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0121] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0122] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0123] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0124] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0125] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0126] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0127] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0128] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0129] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0130] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0131] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0132] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0133] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0134] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0135] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0136] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0137] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0138] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0139] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0140] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0141] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0142] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、

[0143] 製剤の投与は好ましくは0.01~約1.0 mg/kgの範囲で、



式 (1)

[0090] 3-ピリジロプロピオン酸 [F. A. Walter, J. Am. Chem. Soc. 102, 5530 (1980) 参照] 10.1 g (66.8 ミリモル) をジクロロメタン 30 ml に溶解し、そして塩化チオニル 10.83 g (9.1 ミリモル) を徐々に加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、冷却し、そして生じた沈殿を吸引濾過した。固体をジクロロメタン及びエーテルで洗浄し、そして残留物を真空中で除去した。

[0091] 収量: 12.13 g (58.9 ミリモル)

[0092] 融点: 159~161℃

[0093] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0094] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0095] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0096] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0097] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0098] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0099] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0100] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0101] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0102] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0103] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0104] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0105] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0106] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0107] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0108] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0109] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0110] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0111] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0112] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

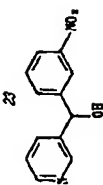
[0113] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0114] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0115] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0116] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル

[0117] 3-ピリドキシ- (3-ニトロプロピニル) -メチル



【0093】文獻 [R. N. カーデ (Carde), P. C. ヘイズ (Hayes), G. ジョーンス (Jones) 及び C. J. クリフ (Cliff), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, 1132] と同様、熱水エーテル90ml中の3-プロモビリン30.0g (189.8ミリモル)を70℃でエーテル中のn-ブチルリチウムの2.5モル当量6.4mlと反応させ、続いて混合物を添加が完了した後に5分間攪拌し、次に熱水テトラヒドロフラン200ml中の3-プロモビリン29.0g (192.0ミリモル)の溶液を添加しながら加えた。続いて反応混合物を70℃で2時間及び室温で2時間攪拌し、次に水及び40%硫酸水素ナトリウムと一緒に、次に有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そしてロータリーエバポレーター中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63μm、溶離液：最初にトルエン/酢酸エチル=1:1、後に1:4) により生成物21.3g (92.5ミリモル)が生じた。

【0094】TLC (トルエン：酢酸エチル=1:4) Rf=0.22

実施例11

3-(3-アミノベンジル)-ピリジン

【0095】

【化22】



【0096】実施例11からの化合物14.85g (64.5ミリモル)を常圧下にて室温でエタノール500ml及び濃塩酸18ml中でパラジウム (動物性炭素上10%) 7.4g上にてH₂で水素化した。18時間後、酸

碱を添加し、溶液を25%アンモニア水溶液を用いてpH10に調整し、そして得られた混合物をロータリーエバポレーター中で乾燥するまで濃縮した。固体をエタノール：エーテル=4:1と十分に攪拌し、濾別し、そして濾液を乾燥させた。

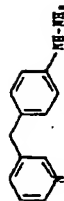
【0097】収量：10.21g (55.4ミリモル)
TLC (ジクロロメタン：メタノール=10:1)
Rf=0.61

実施例14

3-(4-ヒドロキシベンジル)-ピリジン

【0098】

【化23】



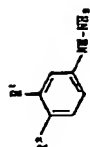
【0099】3-(4-アミノベンジル)-ピリジン (ヨーロッパ特許第69,521号) 6.8g (36.9ミリモル)を濃塩酸9.2ml及び水12mlに溶解し、溶液を5℃に冷却し、そして水17ml中の濃硫酸ナトリウム2.55g (36.9g)の溶液と反応させた。続いて反応混合物を0~5℃で30分間攪拌し、次に室温で水酸化ナトリウムを用いて6.5のpH値に調整された40%硫酸水素ナトリウム溶液120gに添加しながら加えた。次に混合物を室温で4時間濃縮させ、その際に6.5のpH値を常に保持させた。混合物を冷却し、そして水酸化ナトリウム溶液120ml中に注ぎ、次にpH値を12に調整した。ジクロロメタンを用いる抽出及び乾燥を用いる乾燥後、混合物をロータリーエバポレーター中で濃縮し、そして生成物4.66g (23.4ミリモル)が得られた。

【0100】TLC：(トルエン：アセトン=2:1)
Rf=0.50

表1に示す化合物が実施例14と同様に得られた：

【0101】

【表1】



実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
V	H	H	-CH ₃ -	0.38 ^{a)}
VI	-CH ₃ -	H	H	0.41 ^{a)}
VII	H	H	-CH ₃ -	0.50 ^{a)}
VIII	H	H	-(CH ₃) ₂ -	0.46 ^{b)}
IX	H	H	H	0.22 ^{c)}

a) (トルエン：アセトン=2:1)

b) (ジクロロメタン：メタノール=10:1)

c) (酢酸エチル：トルエン=4:1)

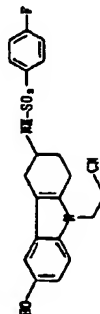
【0102】実施例X

9-(2-シアノエチル)-6-ヒドロキシ-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド

4-テトラヒドロカルバゾール

【0103】

【化24】



【0104】9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド - 6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール17.18g (40.2ミリモル)を室温下にジクロロメタンp.a. 200mlに溶解し、そして78℃でジクロロメタン中の三氯化ホウ素の1M溶液92.5mlと反応させた。混合物を78℃で30分間攪拌し、30分間わたって室温に保ち、続いて1時間攪拌した。この後、このものを水1.5lを用いて加水分解し、そして2N硫酸を用いてpH1に調整した。水和を酢酸エチルを用いて抽出し、そして硫酸ナトリウムを用いて有機相を乾燥することにより粗製生成物が生じ、ロータリーエバポレーター中の濃縮の後、このものをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63μm、トルエン：酢酸エチル=3:2) により精製した。

【0105】TLC (トルエン：酢酸エチル=3:2)
Rf=0.39

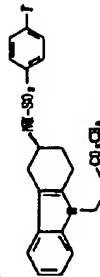
【0107】実施例XI

(3R)-4-フルオロフェニルスルホンアミド

9-(2-メトキシカルボニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール

【0106】

【化25】



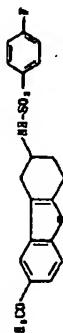
【0107】(3R)-4-フルオロフェニルスルホンアミド - 9-(2-カルボキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (ドイツ特許公開第3,631,824号参照) 10.0g (24.3ミリモル)を熱水メタノール100ml中の濃硫酸5mlと共に室温で2時間濃縮させた。冷却後、混合物を硫酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、アルコール内水を用いて元の濃度に戻し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、蒸発させ、そして残留物を高真空中で除去した。

【0108】収量：10.07g (22.7ミリモル)
TLC：Rf=0.52 (トルエン：エタノール=6:1)

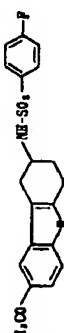
同様にセミ柱6-ヒドロキシカルボニルを対応するカルボン酸から対応して得ることができた：

50 TLC：Rf=0.59 (トルエン：酢酸エチル=1:1)

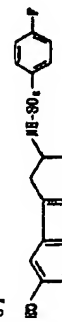
1) 実施例XII
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0109]
[化26]



10 【0110】 表題の化合物を後に示す実施例XVIの方法と同様に製造した。
【0111】 Rf=0.32 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XIII
9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0112]
[化27]

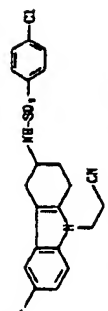


【0113】 表題の化合物を後に示す実施例XIVの方法と同様に製造した。
【0114】 Rf=0.22 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XIV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-ヒドロキシ-9-(2-カルボキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0115]
[化28]

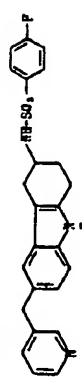


【0116】 表題の化合物を後に示す実施例Iの方法と同様に製造した。
【0117】 Rf=0.59 (トルエン：酢酸エチル=1:4)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-フル

15) オロ-9-[2-(5-テトラゾリル)-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0118]
[化29]

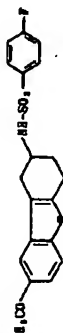


10 【0119】 表題の化合物を後に示す実施例XIVの方法と同様に製造した。
【0120】 Rf=0.60 (シクロヘキサン：酢酸エチル=10:1)
実施例XVI
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-(3-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール塩酸塩
[0121]
[化30]

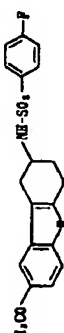


【0122】 実施例I Vからの化合物4.66g (23.4ミリモル) をエタノール96ml及び過酸化水素5ml中で4-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-シクロヘキサノン (ドイツ国特許公開第3,631,824号参照) 6.25g (23.4ミリモル) と共に過酸化水素中で過酸化させた。次に混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を炭酸ナトリウムを用いて乾燥し、ロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物を高真空中で除去した。カルバゾールマトリグライド (シリカゲル60、メルク40~63μm、酢酸エチル：トルエン=最初1:2、次に1:1、最後に2:1) を用いて、生成物7.5gが得られ、このものをシクロヘキサンに溶解し、そして炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物をエタノール/石炭エーテル (30~50℃) と共に十分攪拌した。吸引濾過及び高真空中での乾燥後、生成物6.87g (14.6ミリモル) が得られた。
【0123】 TLC (酢酸エチル：トルエン=4:1) Rf=0.55
表2に示す化合物は実施例XVIと同様に製造すること
ができた。
【0124】
[表2]

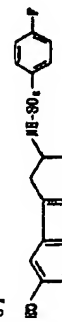
1) 実施例XII
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0109]
[化26]



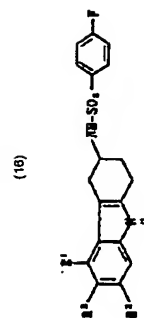
10 【0110】 表題の化合物を後に示す実施例XVIの方法と同様に製造した。
【0111】 Rf=0.32 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XIII
9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0112]
[化27]



【0113】 表題の化合物を後に示す実施例XIVの方法と同様に製造した。
【0114】 Rf=0.22 (トルエン：酢酸エチル=4:1)
実施例XIV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-ヒドロキシ-9-(2-カルボキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0115]
[化28]



【0116】 表題の化合物を後に示す実施例Iの方法と同様に製造した。
【0117】 Rf=0.59 (トルエン：酢酸エチル=1:4)
実施例XV
3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-フル

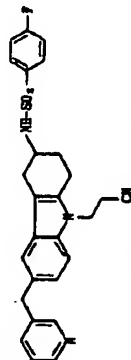


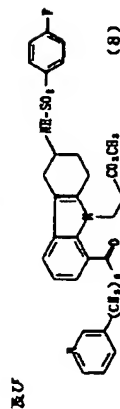
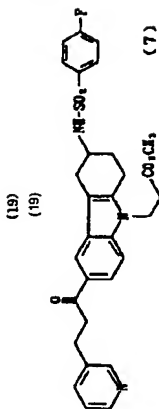
実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
XV	H	H	H	H	H
XVI	H	H	H	H	H
XVII	H	H	H	H	H
XVIII	H	H	H	H	H
XIX	H	H	H	H	H
XX	H	H	H	H	H
XXI	H	H	H	H	H
XXII	H	H	H	H	H
XXIII	H	H	H	H	H
XXIV	H	H	H	H	H
XXV	H	H	H	H	H

Best mixtures:

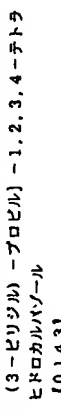
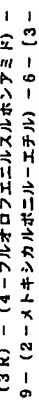
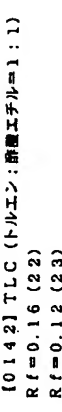
- a) 酢酸エチル：トルエン=1:1
- b) 酢酸エチル：トルエン=4:1
- c) 酢酸エチル：トルエン=2:1

【0125】 実施例XIV
9-(2-シアノエチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホンアミド-6-(3-ピリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール
[0126]
[化31]
【0127】 実施例XVIからの化合物4.95g (10.5ミリモル) をジメチルホルムアミドp.a.100mlに溶解し、炭酸ナトリウム (20%水溶液) で中和し、炭酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして炭酸ナトリウムを用いて抽出した。有機相を炭酸ナトリウムを用いて乾燥し、ロータリーエバポレータで濃縮し、そして残留物をエタノール/石炭エーテル (30~50℃) と共に十分攪拌した。吸引濾過及び高真空中での乾燥後、生成物6.87g (14.6ミリモル) が得られた。
【0128】 TLC (酢酸エチル：トルエン=4:1) Rf=0.46
表3に示す化合物は実施例XVIと同様に製造した。
[表3]

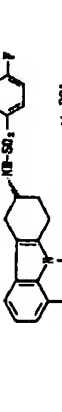




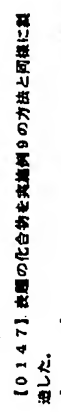
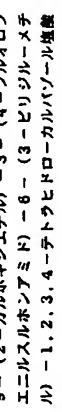
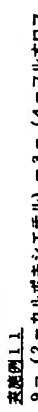
【0150】実施例XXV Iからの化合物4, 74 g (9.7ミリモル)をエタノール20 mlに溶解し、2

[illegible]

22



20	$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-$	R	η	0.05

[illegible]

—689—

(23) しくは分枝鎖状のアールキルまたはフェニルを有する、
 (24) R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 が同時にフッ素、塩素、酸素、シアノ、トリ
 フルオロメチル及びトリフルオロメトキシまたは各々の
 場合に炭素原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝鎖
 状のアールキル、アルコキシもしくはアルコキシルポニ
 よりなる群からの同一もしくは相異なる直鎖状で1~
 3個置換されているもよいフェニルを有し、 m が1また
 は2の数を表わし、 n が0または1の数を表わし、 z が
 1または2の数を表わし、 A が直鎖結合またはD及びE
 が

上記の意味を有する式-NHもしくは-N-E-Dの基を表わし、Yが式-CO

キシまたは R^4 が上記の意味を有する基-NH-SO $_2$ -R 4 を有するアルコ
 テトラゾリルを有し、但し、置換基Aが基-N-E-Dを有するなければなら

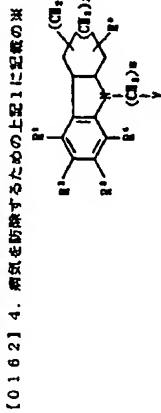
ないか、または置換基 R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 の少なくとも1つが基-D、

-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO- ※置換基Aが置かれたシクロアルカン [b] -インドルス
 L-Dまたは-E-Dの1つを表わさなければならぬ

のいずれかである、上記1に記載の置換基Aが置かれた 20 [0163] S、一般式

シクロアルカン [b] -インドルスアルボンアミド、置 20 [0164]

当ならばその置換基及びそれらの置、 [0162] 4、病気を予防するための上記1に記載の※



[0165] 式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 及び R^5 は同一 30 までを有するアルコキシもしくはアルコキシルポニ

もしくは相異なり、且つ水素、ニトロ、シアノ、ハロゲ

ン、トリフルオロメチル、カルボキシ、ヒドロキシ

またはトリフルオロメトキシを有する、式-S(O) ν

R^4 の基を表わし、ここに R^4 は炭素原子8個までを有す

る直鎖状もしくは分枝鎖状のアールキルまたはその一部に

対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ

メチルで置換される炭素原子6~10個を有するアリ-

ールを表わし、そして w は0、1または2の数を表わす

か、各々の場合に炭素原子10個までを有する直鎖状

しくは分枝鎖状のアールコキシもしくはアルコキシルポ

ニルまたはベンジルオキシを表わすか、式-N R^1, R^2 の

基を表わし、ここに R^1 及び R^2 は同一もしくは相異

なり、且つ水素、各々の場合に炭素原子8個またはア

ルキルを有するアリールを有するアリールを有す

るか、炭素原子3~8個を有するシクロアルキルを有

すか、炭素原子6~10個を有するアリールを有す

か、各々の場合に炭素原子10個までを有し、同時にハ

ロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、炭素原子6

~10個を有するアリール、各々の場合に炭素原子8個

までを有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアールキレンまたは

(24) アルケニレンを有し、Xは同時にニトロ、ハロゲン、シ
 アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト
 リフルオロメチルチオ、ヒドロキシ、カルボキシ、
 炭素原子6~10個を有するアリールまたはアリールオ
 キシ及び各々の場合に炭素原子8個までを有する直鎖状
 もしくは分枝鎖状のアールコキシもしくはアルコキシル
 もしくは炭素原子8個までを有し、その間にアルキ
 ルはその部分に対してカルボキシ、ヒドロキシ、炭
 素原子6個までを有するアルコキシルポニ、炭素原

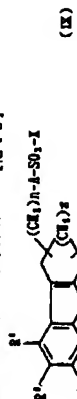
Aは直鎖結合または式-NHもしくは-N-E-Dの基を表わし、ここに

D及びEは上記の意味を有し、

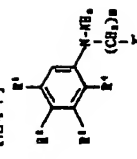
Yは式-CO-Gの基を表わし、ここにGはヒドロキシ
 ル、炭素原子8個までを有するアルコキシ、フェノキシ
 または R^4, R^5 及び R^6 が上記の意味を有する式-N R^1, R^2
 R^4 もしくは-NH-SO $_2$ -R 4 の基を表わすか、或い
 はテトラゾリルを表わし、但し、置換基Aが基-N-E
 -Dを表わさなければならぬ、または置換基 R^1, R^2, R^3
 R^4, R^5 及び R^6 の少なくとも1つが基-D、-E-O
 -L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは20



[0169] 式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, z$ 、
 n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を有する、
 らば塩基の存在下にて不活性溶媒中でアクリロニトリル★



[0171] 式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, z$ 、
 n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を生成さ
 せ、Yがテトラゾリル環を表わす場合、これらのものを
 トリエチルアミン塩の存在下でアジ化トリウムと
 反応させるか、または置換基(Y=COOH)の製造の場
 合、シアノ基を常法により加水分解し、エステル(Y=
 C \sim O、-アロコキシカルボニル、フェノキシカルボニ
 ル)の場合、置換基により塩基の存在下にて、適当な
 らば不活性溶媒中で適当なアルコールと反応させ、アミ
 ド及びアシルポニアミド(Y=CON R^1, R^2 、
 CO-NHSO $_2$ -R 4)の製造の場合、エステルまたは
 置換基のいずれかを通常の活性化後に適当な塩基の存在
 下で一般式(Xa)及び(Xb)



[0174] 式中、 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及び m は上記の
 意味を有し、そしてY'は(C \sim C \sim) -アロコキシカ
 ルポニルまたはシアノを表わす、の化合物を不活性溶媒

(24) *子6~10個を有するアリールまたはw、 R^1, R^2 及び
 R^4 が上記の意味を有する式-S(O) ν もしくは-N
 状のアールキルよりなる群からの同一もしくは相異なる置
 換で1~5個置換されているもよい、炭素原子6~10
 個を有するアリールを有し、 m は1、2、3または4
 の数を表わし、 n は0、1または2の数を表わし、 z は
 1、2、3または4の数を表わし、

Aは直鎖結合または式-N-E-Dの基を表わし、ここに

または-E-Dの1つを表わさなければならぬ、のい
 れかである、の置換基Aが置かれたシクロアルカン [b]
 -インドルスアルボンアミド、適当ならばその置換基及
 びそれらの塩を製造する際、

[A] mが2の数を表わす場合、一般式(viii)

[0168]

[化44]



★と反応させて一般式(IX)

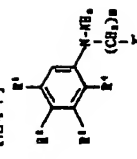


置換基(Xa) NH $_2$ SO $_2$ -R 4 (Xb)
 式中、 R^1, R^2, R^3 及び R^4 は上記の意味を有する、のアミ
 ンまたはスルホンアミドと反応させるか、

一般式(XI)

[0173]

[化47]



[0174] 式中、 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及び m は上記の
 意味を有し、そしてY'は(C \sim C \sim) -アロコキシカ
 ルポニルまたはシアノを表わす、の化合物を不活性溶媒

特開平4-257578

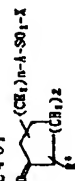
(25) (25)

47

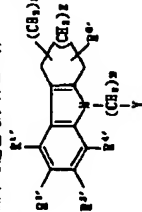
中で、適当ならば触媒の存在下にて一般式 (XII)

【0175】

【作48】



【0176】式中、 z , n , A , R^* 及び X は上記の意味を有する。シクロアルカンホルポニアミドと反応させ、酸 ($Y = \text{COOH}$) の製造の場合、エステルまたはシアノ基を常法により加水分解し、エステル ($Y = C_1 - C_{18}$ -アルコキシキシルニル、フェニルキシルボニル) の製造の場合、酸を常法により適当な有機溶媒に溶解せしめ、必要ならば不活性溶媒中で適当なアルコール系下に、適当な条件下で反応させる。

[illegible]

ルホンアミドを不活性熔媒中で還元剤の存在下に還元し、適当な塩基を分離し、そして塩の製造の場合、適当な塩基と反応させることを特徴とする。一般式(1)の複素環置換されたシクロアラカン

[b] イーンドールホンアミド、適当ならばその塩基体及びその塩の製造方法。

【0179】6. 少なくとも1つの上記1に記載の複素
環置換されたシクロアルカノ〔b〕-インドールスルホ
ンアミドを含む複剤。

【0180】7. 一般式(1)の化合物を適当ならば通常の補助剤及び賦形剤を用いて適当な投与形態にするこ
とを特徴とする、上記6に記載の薬剤の製造方法。

【0181】8. 薬剤の製造に対する上記1に記載の複
素環状複素化合物の使用。

【0182】9. 血栓塞症、虚血、動脈硬化、喘息、
アレルギ一の治療及び心筋障害の予防に対する薬剤の製
造に対する上記1に記載の種々環状置かれたシクロアル
カン〔b〕ーインドールスルホンアミドの使用。

【0183】10. 病気の予防に対する上記1に記載の
検査装置を構築されたシクロアルカノ〔b〕-インドールス
ルホンアミドの使用。

フロントページの境を

51101.C1; 類別記号 片内管理番号 FI

AG 1 K 31/4 ABX

ACD

31/635
7252 -4C